

PARIS VII

153

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BINSON, Hélène (née KOVACS)

le 22 Décembre 1935 à Paris 20^e

Présentée et soutenue publiquement le _____ 1971

**A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS
D'ASTHME A L'ANHYDRIDE PHTALIQUE**

Intérêt du test de transformation lymphoblastique

Président : Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

ST-LOUIS — LARIBOISIÈRE

PARIS VII

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BINSON, Hélène (née KOVACS)

le 22 Décembre 1935 à Paris 20^e

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19____

**A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS
D'ASTHME A L'ANHYDRIDE PHTALIQUE**

Intérêt du test de transformation lymphoblastique

Président : Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

FACULTÉ DE MÉDECINE
ST-LAZAR — LARIBOISIÈRE
PARIS (VI)

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

par

BINSON, Hélène (née KOVACS)

de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le



A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS
D'ASTHME A L'ANHYDRIDE PHTALIQUE

Présentée par la candidate

Président : Monsieur le Professeur Michel GALLIEN

Éditeur de l'ouvrage
M. J. B. B. B. B.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre GERVAIS

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse .

Je remercie;

Madame HEBERT, Simone,

Maître de Recherches à l'I.N.S.E.R.N.
Chef du Laboratoire de Cytologie de l'Unité de
Recherches de Toxicologie Expérimentale de l'Hôpital
Fernand Vidal à Paris

Je remercie également,

Toute l'équipe du Laboratoire de Cytologie

I N T R O D U C T I O N

C'est Laennec qui a séparé l'asthme des dyspnées symptomatiques pulmonaires ou cardiaques.

Il définit l'asthme spasmodique comme une dyspnée revenant par attaques dans l'intervalle desquels la respiration est quelquefois tout à fait "libre". Il l'attribua à des modifications de l'innervation et retint pour mécanisme de la crise, le spasme tonique des muscles de Reisseissen. Il établit ainsi la première conception nosologique physio-clinique de la maladie.

Plus tard, Widal, Abrami, Brissaud et Joltrain rattachent certaines crises d'asthme à une sensibilisation. La mise en oeuvre des tests cutanés, les travaux américains, les observations de Widal, celles de Pasteur Vallery Radot et de son Ecole, établirent de façon solide l'étiologie allergique de l'asthme sans nier pour autant l'existence des multiples facteurs neuro-endocriniens et psychiques pouvant favoriser son éclosion.

Il s'agit d'une maladie de plus en plus fréquente et dont la prédominance en milieu urbain est nettement démontrée par les statistiques mondiales.

Parmi les différents facteurs responsables de la fréquence croissante de l'affection, il faut surtout retenir l'augmentation absolue du nombre des allergènes, la multiplication et la diversité des produits chimiques, au contact desquels se trouve exposée une fraction importante de la population en rapport direct avec le développement considérable des différentes industries.

L'apparition de nouveaux allergènes ne suffit pas à expliquer l'accroissement important du nombre d'allergiques. La nocivité plus grande d'un allergène dont le pouvoir allergénique reste constant est liée à la plus grande facilité de fixation des anticorps allergiques au niveau de l'organe atteint. Les poussières anorganiques, les aérosols irritants des grandes villes lèsent la muqueuse

respiratoire. La densité microbienne de l'environnement, la concentration de la population urbaine favorisent les infections et leur propagation. Infection et irritation préparent ainsi la voie de l'allergène.

De plus, le rythme de la vie, la fatigue physique, les chocs psycho-affectifs diminuent la résistance organique de l'individu et peuvent rendre apparent le terrain allergique latent de l'individu.

Il faut aussi reconnaître que l'augmentation du pourcentage des asthmes allergiques est peut être plus apparente que réelle puisque le perfectionnement des moyens d'investigation permet de rattacher à l'allergie bon nombre d'asthmes pour lesquels on aurait sans quoi cherché une autre origine, une autre explication.

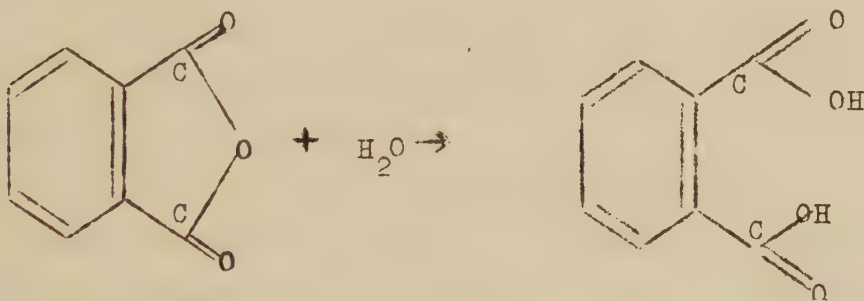
Nous nous proposons d'étudier dans cette thèse l'asthme à l'anhydride phtalique qui fait partie de cette nouvelle ,classe d'asthmes dus à des substances chimiques de faible poids moléculaire, ayant une forte affinité pour les protéines, capables de jouer le rôle d'haptène et dont il ne semble pas qu'on puisse parler de prédisposition.

Nous étudierons successivement les principales propriétés de l'anhydrique phtalique, la symptomatologie clinique et les circonstances de survenue. La physiopathologie, les problèmes biologiques, en montrant l'intérêt du test de transformation blastique et les problèmes médico-sociaux qui en découlent.

ANHYDRIDE PHTALIQUE

- PRINCIPALES PROPRIETES PHYSIQUES, CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES

L'anhydride phtalique résulte de l'oxydation à l'air du naphtalène ou du xylène (réaction qui s'effectue en présence de pentoxyde de vanadium comme catalyseur, substance qui est aussi responsable d'asthme).



Anhydride phtalique + eau ——— Acide phtalique

C'est un composé extrêmement réactif ce qui explique son utilisation en tant que matière première dans de nombreuses industries chimiques :

- l'industrie des matières plastiques où il intervient dans le durcissement à chaud des résines époxy; il entre aussi dans la composition des résines glycérophtaliques ou polyester, de nombreux vernis et textiles synthétiques.

- il peut servir d'intermédiaire ou entrer dans la composition de produits pharmaceutiques et dans certains colorants (phénolphtaléine, fluorescéine, éosine....)

Il est habituellement stocké et livré sous forme de paillettes dans des sacs en papier, ce qui favorise l'exposition des sujets amenés à manipuler le produit.

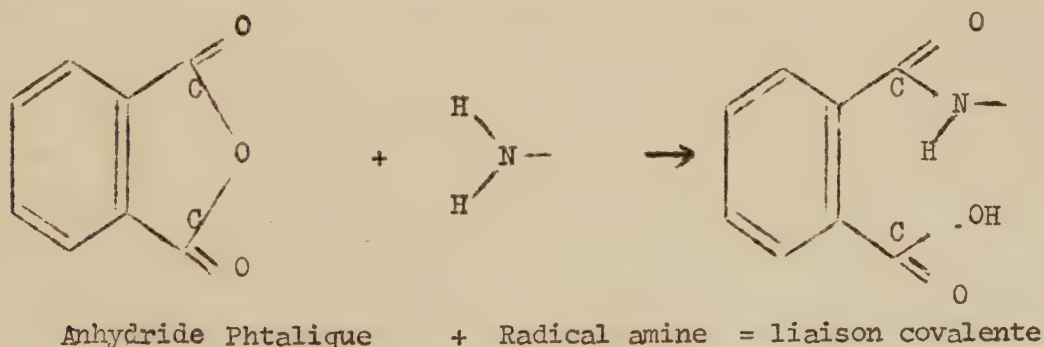
Aux Etats Unis, on le livre à l'état liquide dans des camions-citernes spécialement aménagés, ce qui évite tout contact depuis les lieux de fabrication jusqu'aux lieux d'utilisation où il est directement versé dans les cuves à réaction.

- Sur le plan microscopique, il s'agit de cristaux blancs en forme d'aiguilles, facilement sublimables. L'inhalation des vapeurs peut engendrer des troubles respiratoires variés et plus ou moins graves.

- Peu soluble dans l'eau, il se transforme par hydrolyse lente en acide phtalique aussi faut-il éviter tout contact avec une peau mouillée ou même humide.

- Peu stable et très réactif sur le plan chimique, il se révèle particulièrement actif au niveau des tissus : aussi bien par son action irritante que par son pouvoir sensibilisant.

En effet l'aptitude de l'anhydride phtalique à se fixer (même à la température ambiante) sur les protéines (au niveau des radicaux amines) permet la constitution de grosses molécules expliquant les propriétés allergisantes de cette substance de faible poids moléculaire et étrangère à l'organisme; ce qui correspond à la définition d'un haptène donné par Landsteiner.



C'est un agent sensibilisant primaire, susceptible de provoquer expérimentalement une sensibilisation après une seule application.

- L'anhydride phtalique entraîne des troubles divers par son action irritante et allergisante. Au niveau de la peau, on a pu observer des brûlures et des dermites allergiques, des urticaires, eczêmas de contact. Au niveau des yeux, des conjonctivites, des blépharites, des kératites ou plus simplement un larmoiement. Mais c'est surtout au niveau des voies respiratoires que les troubles sont plus fréquemment rencontrés, qu'il s'agisse de rhinites, laryngites, trachéites, épistaxis ou d'hémoptysies dues à l'action irritante du produit ou bien d'asthme et de rhinites allergiques.

De l'anorexie, de l'asthénie, des épigastralgies ont été observés. Plus rares et plus discutés sont les troubles neurologiques et les troubles digestifs.

Nous nous limiterons à partir des deux observations recueillies à l'hôpital Fernand Vidal, à l'étude de l'asthme à l'anhydride phtalique.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET CIRCONSTANCES

DE SURVENUE

L'asthme pur se présente cliniquement comme un accès de dyspnée paroxystique à type de bradypnée expiratoire survenant à intervalles plus ou moins rapprochés et ne laissant aucune trace entre les accès.

Sur le plan anatomo-pathologique, ces accès s'accompagnent d'une diminution du calibre des bronches, d'oedème et d'une hypersécrétion que traduisent les sibilances.

Ces phénomènes ont pu être observés chez les travailleurs exposés à l'anhydride phtalique. On peut y rattacher les rhinites allergiques observées dans les mêmes conditions. Ce contact professionnel est relativement fréquent vu l'importance et l'extension de certaines industries notamment celles des matières plastiques. Bien des cas ont été rapportés dans le monde :

- H. Menschik en 1955 à Linz, signale quatre cas d'asthme à l'anhydride phtalique = (An Pht).

- E.W. Baader à Hamm, en 1955, en a observé aussi.

- En angleterre et en Amérique, les auteurs signalent des cas d'asthme bronchique dus à l'anhydride phtalique.

- En Italie, G. Arméli et G.C. Bobbio en 1966 sur vingt malades ayant présenté des troubles de l'anhydride phtalique, relèvent :

- . 3 cas d'asthme bronchique,
- . 4 cas de bronchite chronique avec composante asthmatique,
- . 7 cas de bronchite chronique récidivante,
- . 6 cas de rhinite, pharyngite, laryngite.

P. Gervais dans son article sur l'asthme et les bronchites dans l'industrie des matières plastiques parle de quatre cas d'asthme bronchique à l'anhydride phtalique observés à l'Hôpital F. Widal.

Deux nouveaux patients ont été suivis à l'hôpital F. Widal entre 1969 et 1971 : la première.

Madame S..... H..... avait un terrain allergique manifeste puisque cette malade de trente-sept ans, adressée au Docteur Gervais pour enquête allergologique en juin 1969, présentait des crises d'asthme et d'urticaire depuis l'âge de quinze ans, ainsi qu'une allergie alimentaire au poisson et aux fraises et une positivité des tests aux pneumallergènes domestiques. Il faut noter l'importance de la composante psychique chez cette patiente psychasthénique, divorcée et dont les contrariétés constituaient un facteur déclenchant primordial.

Son asthme fut diagnostiqué en 1960 à l'âge de vingt huit ans et traité par : théophylline, corticoïdes et antibiotiques l'année suivante seulement.

Cette patiente, soudeuse cableuse électronicienne, en contact avec l'anhydride phtalique et l'araldite depuis 1968, présentait des crises fréquentes en période de travail et allait mieux les jours de congé et pendant les vacances. Des troubles analogues furent constatés chez des travailleurs du même atelier dont la ventilation s'avéra insuffisante.

La deuxième observation est plus caractéristique :

Monsieur G..... J..... âgé de trente ans, cuiseur en vernis depuis six ans, fut adressé au Professeur Gervais en février 1971 pour un asthme professionnel, dont le début trois ans auparavant fut marqué par des quintes de toux survenant sur les lieux du travail. L'aggravation progressive au cours des deux premières années chez ce patient exempt d'antécédents allergiques personnels et familiaux, aboutit la troisième année à la constitution de véritables crises d'asthme avec toux quinteuse, oppression thoracique; dyspnée à type de bradypnée expiratoire accompagnée de sibilances. Une sensation de gêne respiratoire et une toux légère persistait entre les accès.

Une caractéristique importante est à noter, la survenue des crises à l'usine uniquement, et surtout lors de l'inhalation des vapeurs de vernis ($t^{\circ} = 250^{\circ}$), avec disparition de tous les symptômes dans les trois heures qui

suivaient le départ de l'usine. En dehors du travail, comme chez lui ou en vacances, au printemps comme en été, ce patient ne présentait aucun trouble respiratoire.

L'interrogatoire et l'enquête pratiqués permirent de suspecter l'anhydride phtalique, substance parmi les autres, présente dans les différents cuiseurs avec lesquels le sujet était en contact pendant le travail. A cela s'ajoutait une ventilation insuffisante à l'origine vraisemblablement de l'inhalation de doses importantes à certains moments.

Ces deux observations s'opposent par le fait que dans le premier cas, il existait un terrain allergique antérieur à toute sensibilisation par l'anhydride phtalique alors que dans le second aucun antécédent allergique personnel ou familial ne put être retenu.

Aussi l'asthme purement lié au travail résulte souvent de l'exposition prolongée à des doses supérieures à la concentration maximale admissible; seuls certains ouvriers en sont atteints sans qu'on puisse parler de terrain allergique comme pour les affections dues aux pneumallergènes classiques. Un mécanisme immunologique peut être à l'origine de ces troubles bien que les tests cutanés soient le plus souvent négatifs et la désensibilisation impossible. Dans certains cas l'asthme déclenché par l'inhalation importante et brutale du produit persiste après l'éviction du toxique; il s'agit dans ces cas de la révélation d'un asthme latent de type courant avec sensibilisation aux pneumallergènes domestiques. Il ne semble pas que l'on puisse parler d'une prédisposition pour l'asthme professionnel dû à des substances chimiques de faible poids moléculaire comme l'anhydride phtalique.

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'un produit volatil, facilement sublimable et c'est à la suite (mais pas toujours) d'une inhalation franchement anormale que ces accidents surviennent. Comme dans la plupart des asthmes professionnels, ceux-ci sont dus à l'inhalation du produit à une concentration supérieure à la dose maximale admissible qui est de deux parties par million soit 12 mg/m³ pour l'anhydride phtalique. Dans certains cas ils peuvent apparaître sans intervalle libre. Enfin signalons que l'inhalation de doses importantes peut provoquer un véritable syndrome asphyxique.

suivaient le départ de l'usine. En dehors du travail, comme chez lui ou en vacances, au printemps comme en été, ce patient ne présentait aucun trouble respiratoire.

L'interrogatoire et l'enquête pratiqués permirent de suspecter l'anhydride phtalique, substance parmi les autres, présente dans les différents cuiseurs avec lesquels le sujet était en contact pendant le travail. A cela s'ajoutait une ventilation insuffisante à l'origine vraisemblablement de l'inhalation de doses importantes à certains moments.

Ces deux observations s'opposent par le fait que dans le premier cas, il existait un terrain allergique antérieur à toute sensibilisation par l'anhydride phtalique alors que dans le second aucun antécédent allergique personnel ou familial ne put être retenu.

Aussi l'asthme purement lié au travail résulte souvent de l'exposition prolongée à des doses supérieures à la concentration maximale admissible; seuls certains ouvriers en sont atteints sans qu'on puisse parler de terrain allergique comme pour les affections dues aux pneumallergènes classiques. Un mécanisme immunologique peut être à l'origine de ces troubles bien que les tests cutanés soient le plus souvent négatifs et la désensibilisation impossible. Dans certains cas l'asthme déclenché par l'inhalation importante et brutale du produit persiste après l'éviction du toxique; il s'agit dans ces cas de la révélation d'un asthme latent de type courant avec sensibilisation aux pneumallergènes domestiques. Il ne semble pas que l'on puisse parler d'une prédisposition pour l'asthme professionnel dû à des substances chimiques de faible poids moléculaire comme l'anhydride phtalique.

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'un produit volatil, facilement sublimable et c'est à la suite (mais pas toujours) d'une inhalation franchement anormale que ces accidents surviennent. Comme dans la plupart des asthmes professionnels, ceux-ci sont dus à l'inhalation du produit à une concentration supérieure à la dose maximale admissible qui est de deux parties par million soit 12 mg/m³ pour l'anhydride phtalique. Dans certains cas ils peuvent apparaître sans intervalle libre. Enfin signalons que l'inhalation de doses importantes peut provoquer un véritable syndrome asphyxique.

Ultérieurement, les sujets qui ont présenté les premières crises d'asthme ne supportent plus des taux inférieurs à la dose maximale admissible. Des syndromes asthmatiformes après inhalation répétée de doses minimales ont été signalés. Toutefois lorsque le taux atmosphérique dépasse les normes admises une très forte proportion de sujets présente des accidents dyspnéiques; qu'il s'agisse d'asthme ou de bronchite.

Dans les deux cas précédemment mentionnés des troubles mineurs furent observés chez les travailleurs des deux ateliers correspondants.

L'anhydride phtalique est un agent sensibilisant primaire et l'expérimentation a montré qu'une sensibilisation pouvait être obtenue après une seule application. H. Menschick en 1955 à Linz, à la suite des quatre cas d'asthme qu'il avait observés considérait déjà le produit comme un agent sensibilisant responsable d'asthme vrai et d'urticaire. Très souvent l'anhydride phtalique n'est pas le seul agent responsable de sensibilisation et, à l'état impur, il semble déclencher plus rapidement et plus fréquemment l'asthme et des rhinites allergiques.

En effet, il est très souvent souillé par de faibles quantités de naphthoquinones ou d'anhydride maléique ou de formol, substances, elles aussi, particulièrement actives chimiquement, toxiques, irritantes et allergisantes sur le plan biologique.

Dans notre première observation, Madame S....H.... était en contact avec l'anhydride phtalique et l'araldite, substances toutes deux sensibilisantes; peut être y avait-il aussi un contact avec le formol, mais on ne put obtenir confirmation. Des taux de 25 mg/m³ d'anhydride phtalique impur suffisent à provoquer des crises d'asthme, mais des taux inférieurs peuvent être pathogènes aussi.

Pour Oltramare, la dose maximale admissible devrait être inférieure à 8 mg/m³ puisqu'à ce taux aussi des troubles cliniques ont été observés. Or la législation actuelle exige des taux ne dépassant pas 12 mg/m³.

D'après Harris et Shure, ce taux atmosphérique ne devrait pas dépasser 1 mg/m³ afin d'assurer une prévention efficace, et, comme le dit justement P. Gervais, il est en général facile d'obtenir des taux aussi faibles.

Nous concluons ce chapitre en retenant que l'anhydride phtalique est un agent sensiblement primaire particulièrement actif, qu'il peut déclencher des crises d'asthme après une seule inhalation du produit à des taux franchement élevés; que les sujets qui ont présentés les premières crises d'asthme dans ces conditions ne supportent plus ensuite des taux inférieurs à la dose maximale admissible; que certaines crises ont été mortelles par un état de mal asthmatique; enfin, qu'il s'agit d'un contact relativement fréquent, mais difficile à apprécier en raison du renouvellement fréquent du personnel dans les établissements intéressés.

oOo

PHYSIOPATHOLOGIE ET PROBLEMES BIOLOGIQUES

L'asthme est un phénomène d'allergie pulmonaire de type atopique ou anaphylactique, dû à la présence d'anticorps humoraux, non précipitants, ne déviant pas le complément, appelés anticorps réaginique. Ce sont des immunoglobulines de type E.

Ces anticorps d'origine lymphoplasmocytaires ont la propriété de se fixer sur les tissus et sur certaines cellules dont les mastocytes tissulaires, permettant en présence des allergènes, la libération d'intermédiaires chimiques responsables des modifications pathologiques observées. Il s'agit d'une réponse immunitaire particulière s'accompagnant de manifestations pathologiques; cette réponse étant une réaction spécifique se produisant lors de la réexposition à un stimulus chimique défini.

Dans notre cas, le stimulus chimique défini est représenté par l'anhydride phtalique qui répond à la définition d'un haptène donnée par Landsteiner. En effet, cette substance de faible poids moléculaire, se fixe sur les radicaux aminés des protéines tissulaires par une liaison covalente et aboutit par cette véritable alkylation à la formation de grosses molécules qui constituent l'allergène. Une des caractéristiques essentielles est la guérison sans séquelles en l'absence de tout contact avec l'allergène; par contre la moindre trace de substance suffit à provoquer de nouvelles crises qui aboutissent à l'aggravation progressive de l'état pulmonaire du patient.

Au cours de la réaction allergène-anticorps réaginique se produit la libération d'intermédiaires chimiques responsables des modifications respiratoires, digestives, cutanéomuqueuses et vasculaires observées dans l'allergie de type anaphylactique ou atopique.

Parmi les principales substances on note l'histamine, la sérotonine, le slow-reacting Factor et les kallidines (polypeptides) seuls l'histamine et le slow-reacting factor semblent intervenir dans les crises d'asthme chez l'homme.

Les modifications respiratoires observées dans l'asthme associent : un bronchospasme, oedème muqueux et une hypersécrétion bronchique, dont la conséquence est une gêne d'échanges gazeux par troubles de la mécanique ventilatoire et par diminution de la diffusion alvéolo-capillaire. A l'état normal, il y a déjà une certaine diminution du calibre bronchique à l'expiration en rapport avec la diminution des tensions élastiques et l'hyperpression expiratoire relative contrastant avec la dépression inspiratoire. Ces phénomènes s'aggravent au cours de l'asthme lors de l'expiration et si le sujet essaie d'expirer rapidement les hyperpressions alvéolaires aggravent la sténose bronchiolaire et l'expiration est beaucoup plus ralentie que l'inspiration.

Le sujet en crise d'asthme débute son expiration à partir d'une inspiration profonde pour utiliser au maximum l'élasticité pulmonaire qui s'oppose à la sténose bronchique. L'absence de sténose complète permet une expiration lente beaucoup plus complète que dans l'emphysème, le volume maximum expiré en une seconde ou VEMS est plus diminué que la capacité vitale ou CV, contrairement à l'emphysème ou à la disparition de l'élasticité pulmonaire entraîne l'obturation complète de la bronche à l'expiration, même si le sujet expire très lentement, la quantité vitale reste faible.

Comme l'a démontré Tiffeneau,; l'effondrement du rapport VEMS/CV est plus important dans l'asthme que dans l'emphysème. Chez le sujet normal, nous avons $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}} = 75 \%$ et un volume résiduel VR égal à 25 % de la capacité CV totale.

Dans l'asthme il y a diminution de la VEMS surtout et aussi de la CV. Le rapport VEMS/CV est diminué et la VR = 40 % de la capacité totale.

Dans l'emphysème la diminution de la CV est plus importante que celle de la VEMS et le rapport VEMS/CV est augmenté avec un volume résiduel égal à 50 % de la capacité totale.

De plus l'inégalité du bronchospasme explique certaines particularités de la crise d'asthme courante :

- il y a inégalité de ventilation dans l'espace : certains secteurs sont mal ventilés mais bien irrigués et aboutissent à la constitution d'un sang veineux non saturé en oxygène.

- il y a aussi inégalité de ventilation dans le temps au cours de l'inspiration, les alvéoles qui n'ont pas eu le temps de se vider dans l'arbre aérien pendant l'expiration poursuivent l'évacuation d'air alvéolaire, provoquant une augmentation de l'espace mort fonctionnel.

Dans une crise d'asthme simple, on trouve dans le sang artériel une hypoxie avec hypocapnie ; le sujet est en hyperventilation en raison de l'hypoxie due aux shunts fonctionnels résultant des inégalités de ventilation alvéolaire.

Le plus souvent chez l'asthmatique, les sympathomimétiques améliorent la VEMS, mais aggravent les irrégularités de ventilation et peuvent augmenter l'hypoxie. Leur action peut être suivie d'un rebond d'une bronchostriction et tend à s'épuiser après un usage prolongé.

S'il y a hypoxie et hypercapnie avec acidose gazeuse il s'agit d'une crise d'asthme sévère, décompensée et l'assistance ventilatoire s'impose. Chez ces sujets la mécanique respiratoire a été dépassée et cette situation ne peut spontanément que s'aggraver, puisque l'hypoxie entraîne une diminution du rendement des muscles respiratoires et que l'acidose diminue la réceptivité des récepteurs bronchiques aux sympathomimétiques.

Par ailleurs, Tiffeneau a précisé les relations entre l'action des intermédiaires chimiques du système nerveux autonome et l'action des allergènes dans l'asthme.

1 - Les asthmatiques sont hypersensibles à l'inhalation d'acétylcholine ou d'histamine, et l'inhalation d'un mélange fourni par un générateur d'aérosol permet d'étudier l'action de doses progressivement croissantes d'acétylcholine sur la VEMS et la CV.

- chez le sujet normal, la dose liminaire active est supérieure à 5.000 gamma (= μg).

- chez l'asthmatique, l'effet peut apparaître pour une dose inférieure à 500 gamma. L'asthme étant d'autant plus grave que la dose liminaire est plus basse.

L'épreuve de l'acétylcholine permet d'étudier la sensibilité et le degré de réponse de l'appareil bronchique, mais n'apporte aucun élément d'ordre spécifique. Souvent, l'abaissement du seuil de sensibilité à l'acétylcholine peut être en rapport avec l'action toxique et irritante du produit et prédispose le sujet à ce type de réaction.

L'étude du seuil allergénique aux poussières est moins importante en pathologie professionnelle.

L'allergie que présente un sujet vis-à-vis d'une substance donnée ne permet nullement l'étude de l'allergie vis-à-vis d'une autre substance, le degré de sensibilisation pouvant être différent pour chacune des deux substances. Plus intéressante serait l'étude du seuil de bronchospasme lors de l'inhalation de l'allergène et l'établissement du rapport :

$$R = \frac{\text{Dose liminaire d'acétylcholine}}{\text{Dose liminaire d'allergène}}$$

qui exprime la quantité d'acétylcholine libérée par une dose déterminée de l'allergène et mesure ainsi l'allergie pulmonaire. Cependant le recours à cette méthode n'est pas toujours possible et expose le sujet à de graves accidents.

2 - La contre-épreuve consiste à administrer un aérosol d'aleudrine à un sujet, qui permet de baisser le bronchospasme et d'augmenter la VEMS.

L'effet n'est significatif que si la variation observée dans l'un de ces deux tests est inférieure ou supérieure à vingt heures.

Schématiquement, les troubles respiratoires observés au cours de l'inhalation d'anhydride phtalique sont de trois types :

- bronchite subaiguë avec expectoration accompagnée ou non d'anomalie permanente du rapport VEMS/CV.

- asthme professionnel pur guérissant après changement de travail.

- Asthme de type allergique courant et asthme intrinsèque persistant après suppression du risque toxique.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires chez nos deux patients montraient :

1°) - Dans le cas de Madame S.....H..... âgée de trente sept ans et asthmatique connue depuis l'âge de quinze ans, un rapport $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$ à 66 % sans retentissement sur la fonction respiratoire.

2°) - Par contre Monsieur C.....J.... trente ans présentant des troubles respiratoires depuis trois ans seulement, alors qu'il était au contact avec l'anhydride phtalique depuis six ans.

Les valeurs spontanées étaient modérément diminuées mais ne faisaient apparaître aucun trouble obstructif.

Age : 30 ans - Taille : 1,85 m - Sexe : masculin - Temp. : 37°

Valeurs	Théoriques en litres	Observées
CV	6,450	4,740
VEMS	5,030	3,840= ref
VEMS/CV	78	81

Les épreuves pharmacodynamiques permirent une meilleure étude de la bronchomotricité.

Etude de l'acétylcholine : (voir page 15 le tableau)

L'épreuve à l'aleudrine au 1/10e fit revenir la VEMS à 3¹,200 alors que la valeur de référence est 3¹,840.

En conclusion, ces épreuves permirent d'établir vis à vis de l'acétylcholine :

- une dose infra liminaire ou DIL égale à 200 gamma
- une dose liminaire ou DL égale à 400 gamma
- une dose supra-liminaire ou DSL égale à 800 gamma

Délais et quantités	Observations	VEMS (litres)	Pourcentage de la ref. 31,840	Différence
100 gamma	Rien	3,780	98 %	- 2 %
5' après	Rien	3,700	96 %	- 4 %
200 gamma	Toux	3,480	90 %	- 10 %
5' après		3,600	94 %	- 6 %
400 gamma	Toux ++	2,940	76 %	- <u>24 %</u>
5' après		3,140	81 %	- 19 %
800 gamma	Toux +++	2,360	61 %	- 39 %
5' après		2,560	67 %	- 33 %

La contre épreuve à l'aleudrine permet d'observer une réversibilité importante du trouble provoqué mais, sans retour aux valeurs initiales après cinq minutes d'attente.

Le patient présentait bien une broncho motricité exagérée ; nous devons cependant mentionner le fait que les épreuves précédentes furent pratiquées avant que le malade ne quitte son travail et que l'organisme était encore sous l'effet de l'anhydride phtalique.

Tiffeneau a établi un rapport donnant la mesure de l'allergie pulmonaire.

- Dose liminaire acétylcholine rapport qui exprime également la quantité d'acétylcholine libérée par une dose d'allergène. En effet, chez l'asthmatique il existe une diminution du seuil de bronchospasme à l'inhalation de substances étrangères, et en particulier aux poussières de maison qui constituent l'allergène de base permettant d'étudier le terrain allergique.

Cependant, la simplicité des tests cutanés (par scarification ou par intra-dermo) les bases scientifiques et pratiques sur lesquelles ils reposent, gardent toutes leurs valeurs dans l'étude de l'allergie aux pneumallergènes.

La réagine responsable (= l'immunoglobuline) est à l'origine de la triple réaction de LEWIS (papule centrale, érythème et prurit, apparaissant 10 minutes après et évoluant en 30 à 45 minutes).

Il n'y a guère de fausses réactions positives et, chaque fois qu'un sujet réagit ainsi par anaphylaxie locale, l'injection de doses élevées peut provoquer un choc anaphylactique général d'où l'utilisation d'allergènes, dans les tests cutanés, ou des concentrations progressivement croissantes.

Dans le cas de Madame S....H..... nous avons obtenu les résultats suivants en ce qui concerne les tests cutanés : à la poussière, à la plume et aux moisissures :

	INTRA DERM	RESULTATS (rapides)
Poussière	Poussière 1/500/000 Poussière 1/50.000	- 12/25
Plume	Plume 1/50.000 Plume 1/5.000	15/35
Candidine	Candidine 1/1.000	10/6
Moisissures	Moisissures I 1/100 Moisissures II 1/100 Moisissures III 1/100 Moisissures IV 1/100	10/12 12/16 14/16 10/12

La très nette positivité des tests précédents confirme l'allergie constitutionnelle de cette maladie.

Dans le cas de Monsieur G.....J.... nous n'avons observé qu'une faible positivité aux pneumallergènes domestiques.

	INTRA DERM	RESULTATS (rapides)
Poussière	Poussière 1/500.000 Poussière 1/50.000 Poussière 1/5.000	-- -- 10/12
Plume	Plume 1/50.000 Plume 1/5.000	-- 10/12

Cependant d'après Wolfrom 10 % des individus normaux réagissent à la poussière de maison à une concentration de 1/5.000. Par conséquent dans cet exemple, les positivités obtenues ne permettent pas de conclure de façon absolue à une allergie constitutionnelle et, encore moins, d'affirmer une prédisposition du sujet à être sensibilisé par l'anhydride phtalique. Toutefois, ces tests se révèlent très utiles dans la recherche d'un terrain allergique et permettent une éventuelle cure de désensibilisation.

Pour les substances chimiques de faible poids moléculaire, la réalisation des tests cutanés est difficile étant donné le caractère hapténique de ces substances. Ceci a entraîné de nombreux auteurs à considérer ces substances comme de simple irritants primaires.

En 1939, Kern a pu réaliser un test cutané et une réaction de Prausnitz-Könstner chez un sujet qui avait un asthme à l'anhydride phtalique.

Dans la pratique courante on utilise une solution à 1 % d'anhydride phtalique dans l'alcool, qu'on applique par voie épi-cutanée.

Les résultats de ces tests sont souvent ininterprétables et ne concordent pas toujours avec la clinique : il faut tenir compte de l'action du produit injecté sous cette forme.

Il en résulte comme autre conséquence, l'impossibilité de recourir à une cure de désensibilisation pour de telles substances. L'idéal serait de recourir à de grosses molécules comme Lévine l'a fait avec la pénicilline qu'il injectait sous forme de Pénicilloyl-polylysine pour rechercher une sensibilisation à la pénicilline. Il faudrait essayer de réaliser un dérivé phtalyl-polylysine ce

qui permettrait de rechercher une sensibilité au groupement phtalique tout en supprimant l'action irritante de la molécule chimique d'anhydride phtalique, et d'éviter les accidents de type anaphylactique.

Le recours aux différentes techniques d'étude de l'allergie in-vitro, dont le test de transformation lymphoblastique (= T.T.L.) se révèle particulièrement intéressant.

Ces techniques correspondent aux quatre types de réponse immunitaire selon la classification de Gell et Coombs.

Cette classification reprend les deux grandes classes de réponses immunitaires : les réactions humorales et les réactions tissulaires. Dans les réactions allergiques humorales elle distingue trois modes de réponse :

- la réaction de type I : anaphylactique et atopique
- la réaction de type II : cytolytique ou cytotoxique,
- la réaction de type III : maladie sérique ou syndrome
- la réaction de type IV ; représentant la réaction de type retardé ou tissulaire.

A ces types de réactions correspondent différents tests :

- tests réaginique de libération d'histamine (type I)
- tests cytolytiques de type hémolytique (type II)
- tests de précipitation en (type III)
- tests d'inhibition de la migration des macrophages (type IV).

Le test de transformation lymphoblastique met en évidence l'existence au sens le plus large, d'une réponse immunitaire allergique aussi bien humorale que cellulaire; il permet en outre d'étudier l'allergie à une substance déterminée.

Par contre, il n'est pas spécifique du type de manifestation allergique observé, dans le cas de l'asthme, il n'est pas spécifique de l'allergie réaginique (Ige). A cet effet des tests de dépistage de la libération d'histamine à partir des leucocytes chargés de l'anticorps réaginique devraient être réalisés : tests de dégranulation des mastocytes du péritoine du rat, dosage de l'histamine du surnageant des leucocytes ,mis en présence de l'allergène.

Partant de l'observation de Monsieur G....J.... malade pour lequel un T.T.L. a été pratiqué, nous verrons l'intérêt que celui-ci présente aussi bien sur le plan biologique que dans le domaine médico-légal; mais nous constaterons aussi ses limites.

oOo

TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

(T.T.L.)

Principe

Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.) mis au point par Nowell et Hungerford et Hirschern et introduit en France par le Professeur Halpern et son équipe, permet d'interroger in-vitro la mémoire immunitaire du lymphocyte et de déceler diverses formes d'allergie.

Il peut être utilisé pour le diagnostic de l'allergie humorale à anti-corps circulants et l'allergie de type cellulaire a une substance déterminée. La réaction se produit même en présence de substances chimiques de faible poids moléculaire. Le principe en est relativement simple : le lymphocyte cultivé et mis en présence de l'antigène auquel il est sensibilisé se transforme en une volumineuse cellule hyperbasophile, d'allure jeune, lymphoblastique.

Technique

La technique d'isolement et de culture des lymphocytes est pratiquée de façon maintenant classique et dérive de la méthode décrite par Halpern, Ky et Amache.

Par ponction veineuse, on recueille 20 cc de sang sans anticoagulant et 10 cc de sang sur héparine sèche. Ce dernier tube, incliné à 45° est mis à l'étuve à 37° pendant une heure pour sédimentation. Le plasma surnageant est pipeté stérilement et l'on effectue une détermination du chiffre absolu des lymphocytes dans l'échantillon. Les lymphocytes recueillis sont répartis en deux échantillons et mis en culture dans le milieu 199 de l'Institut Pasteur (aucun antibiotique n'est additionné, en raison des fausses réactions positives que ces derniers sont susceptibles d'entraîner).

Il est nécessaire de prendre de grandes précautions d'aseptie.

L'un des échantillons qui sert de témoin pour étudier la transformation blastique spontanée du malade, ne contient que le milieu nutritif, alors que l'autre est additionné à la substance composée responsable de l'hypersensibilité du sujet; chaque sujet étant ainsi son propre témoin, de nombreuses erreurs sont évitées.

Après quatre jours de culture à 37°, et coloration au Giemsa-May-Grünwald, la lecture est faite en comptant 1500 éléments dont on dénombre la proportion de formes intermédiaires, de formes blastiques et de mitoses. Les lymphoblastes sont groupés en amas à la périphérie des lames, et ressemblent beaucoup à des lymphocytes au début de leur métamorphose. Pour palier à ces inconvénients, on utilise parfois des précurseurs marqués des acides nucléiques qui s'incorporent électivement dans les blastes, qui les synthétisent activement.

Des auteurs (Nowell et Hungerford) avaient remarqué et montré que l'adjonction de P.H.A. (= Phytohémagglutinine) à des cultures de cellules du sang périphérique agglutine, non seulement les globules rouges, mais encore provoque la transformation de lymphocytes en cellules hyperbasophiles d'aspect blastique. L'addition de P.H.A. donne donc presque constamment des résultats positifs chez tous les sujets.

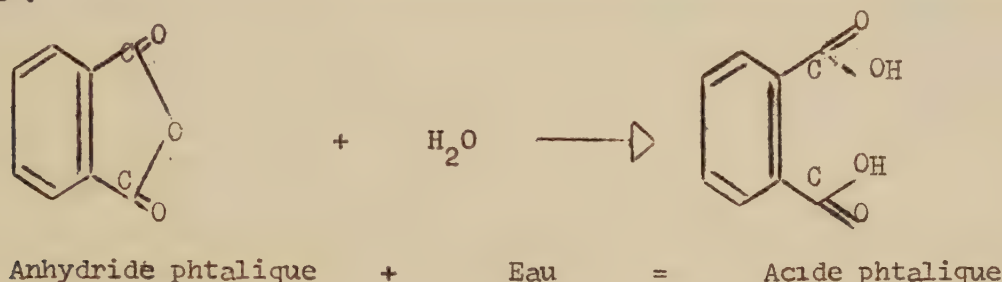
Le pourcentage de transformation obtenu est en général proportionnel à la dose utilisée. Il est donc possible pour chaque facteur d'effectuer des comparaisons très valables entre la réactivité lymphocytaire des malades et des témoins.

Résultats :

Les T.T.L. pratiqués d'une part chez notre malade, Monsieur G...J.... (30 ans) et d'autre part sur le témoin sang d'un sujet non allergique Monsieur B...Y... (28 ans) ont été effectués dans le laboratoire de Cytologie de l'Hôpital Fernand Widal à Paris grâce à la bienveillance du Chef de Laboratoire Madame Hébert et de son équipe.

Le milieu de culture employé est le milieu 199 de l'Institut Pasteur additionné de pénicilline (200 U.I./ml) et de streptomycine (400 µg/ml ou gamma/ml).

Nous savons que le caractère hapténique de la substance n'empêche pas la réaction de se produire. Ce qui est le cas de l'anhydride phtalique; il faut signaler par ailleurs que la mise en solution de l'anhydride provoque sa transformation en acide phtalique par adjonction d'une molécule d'eau, mais que la configuration spatiale de la molécule étant inchangée le pouvoir sensibilisant est le même :



Pour considérer qu'un résultat est positif, le nombre de cellules identifiées de façon certaine doit être de 1000 pour chacun des tubes de dilution.

Le pourcentage de cellules blastiques dans un ou plusieurs tubes contenant des dilutions antigéniques doit être au moins deux fois plus élevé que celui du tube témoin qui traduit la transformation blastique du malade.

Les résultats obtenus dans notre observation chez Monsieur G.....J..... sont les suivants :

	Lymphocytes	Formes intermédiaires	Blastes	Mitoses
Témoin	85,2	4,4	10,4	0
PHA 6γ/1 ml	10,8	4,4	80,6	4,2
Anhydride phtalique (50γ/1ml culture (x1)	75,2	6	18,8	0
Anhydride phta phtalique (150 γ/1ml) cult. (x 2)	58	10,6	31,4	

D'après ce tableau, nous voyons que les résultats sont positifs chez ce malade, avec :

1 - 18,8 % de transformation pour une dilution antigénique à 1'anhydride phtalique de 50 γ/ml de culture, et cela même si le témoin donne une transformation spontanée de 10,4 % faisant que la transformation avec la dilution antigénique considérée n'est pas tout à fait égal au double du témoin dans ce cas.

2 - Et de 31,4 % de transformation pour une dilution antigénique à 1'anhydride phtalique de 150 γ/ml et le pourcentage obtenu dans ce cas là étant largement supérieur au témoin.

Le pourcentage de transformation blastique spontanée de 10,4 % peut s'expliquer, soit :

- par la récente stimulation in -vivo de ses lymphocytes par l'antigène considéré, c'est-à-dire par l'anhydride phtalique (à son lieu de travail) ;

- soit par la présence de quantité notable de ce dernier dans le sérum du malade (stimulant ainsi les lymphocytes du tube témoin).

- soit enfin à une réactivité particulière des lymphocytes de ce sujet.

Il faut remarquer que chez un sujet normal, sans antécédents allergiques il n'y a pas de transformation blastique spontanée.

En effet, le T.T.L. pratiqué par les lymphocytes d'un sujet normal et dans les mêmes conditions a montré :

17.6.71

B.....Y....

	Lymphocytes	Formes intermédiaires	Blastes	Mitoses
Témoin	98,8	0,8	0,4	1,4
PHA 6 γ/ml	8,8	1,2	86,6	
Anhydride phtalique sol. à 0,1 % γ/ml. cul.	98,6	0,6	0,6	
Anhydride phtalique sol. 150γ/ml/cult	99	0,8	0,2	

Discussion

- L'étude des résultats du T.T.L. confrontés d'une part avec les tests cutanés quand ils sont possibles et interprétables et avec l'histoire clinique des sujets d'autre part montre une bonne corrélation.

Dans sa thèse, Pinon montre que la corrélation des résultats entre le T.T.L. et la clinique est de l'ordre de 97,8 %.

Dans un travail fondé sur 682 TTL (et rapporté dans le journal de médecine et d'hygiène du 14.1.70) dans le diagnostic de l'hypersensibilité retardée (c'est-à-dire concernant l'hypersensibilité de type cellulaire) et dans l'allergie médicamenteuse d'autre part, les auteurs ont prouvé une très bonne corrélation entre les tests cutanés et l'histoire clinique des sujets.

Dans le cas de Monsieur G....J.... le TTL a permis de prouver le rôle sensibilisant de l'anhydride phtalique. Les tests cutanés n'étant pas interprétables, le TTL n'en est que plus précieux pour confirmer l'allergie. C'est un test très fidèle.

La difficulté est seulement d'ordre technique, car il faut définir la concentration optimale du produit pour que la transformation lymphoblastique se fasse dans les meilleures conditions, c'est-à-dire que le taux de transformation lymphoblastique soit maximal. Cette concentration est différente d'un produit à l'autre, c'est-à-dire, qu'elle varie avec chaque antigène considéré.

Dans notre exemple, la concentration optimale donnant une réaction minimale est de 50 γ /ml et pour une réaction maximale, la concentration est de 150 γ /ml

Il faut en outre remarquer que les étalements demandent à être interprétés par un observateur entraîné, ce qui, du point de vue purement pratique, limite encore actuellement la diffusion de la méthode. De plus, des précautions doivent être observées chez le malade. En effet, le prélèvement doit être effectué huit à quinze jours après toute prise de substance bloquant la blastogénèse, en premier les corticoïdes; mais aussi les antipaludéens de synthèse, les immunodépresseurs et certains anti-inflammatoires. Le PAS entraîne également la négativité du TTL

Conclusion

Le TTL se confirme donc comme étant un test extrêmement précieux de dépistage et de diagnostic de l'allergie humorale à anticorps circulants et de l'allergie de type cellulaire, c'est-à-dire qu'il dépiste non seulement l'allergie de type atopique, telle la sensibilisation à un allergène respiratoire, mais aussi l'allergie anaphylactique médicamenteuse de même que l'allergie retardée. Le TTL permet donc de réaliser une exploration fonctionnelle des lymphocytes, soit dans un but de recherche, soit dans un but plus pratique de diagnostic.

Le caractère hapténique d'une substance, en l'occurrence l'anhydride phtalique de notre étude, ne nuit pas à la réactivité de ce test. C'est un test très fidèle reproductible à volonté et sensible. Mais la technique doit être la plus rigoureuse et l'interprétation la plus attentive qui soit.

C'est dans ces conditions que le TTL peut rendre les plus grands services en pratique hospitalière quotidienne surtout. En outre, il faut porter à son crédit le fait que le TTL interroge in vitro la mémoire immunitaire du lymphocyte du malade, ce qui n'est pas le cas des tests pratiqués in situ.

Ces deux inconvénients restent donc la difficulté technique et l'absence de spécificité en ce qui concerne la forme de l'allergie dépistée.

Dans le cas de notre patient, le test se révèle insuffisant puisqu'il n'est pas spécifique de l'allergie réaginique (IgE) et pour être plus complète l'étude aurait dû être complétée par les tests mettant en évidence la libération d'histamine à partir des leucocytes chargés de l'anticorps réaginique; un test de dégranulation des basophiles de Shelley aurait permis d'affirmer le caractère réaginique de cette allergie.

Il n'en reste pas moins qu'une étape nouvelle vient d'être franchie dans le domaine de l'allergie en permettant grâce à ce test de fournir la preuve objective de la sensibilisation d'un patient et nous amène à parler des problèmes médico-sociaux.

oOo

PROBLEMES MEDICO-SOCIAUX

Les substances chimiques de faible poids moléculaire volatiles et capables de se fixer de façon très active sur les protéines, tel l'anhydride phtalique, sont responsables d'une nouvelle classe d'asthme, posant des problèmes médico-sociaux graves, en particulier par la proportion croissante de sujets sensibilisés parmi les travailleurs exposés.

Ainsi dans une usine, un atelier où il existe des concentrations d'anhydride phtalique à doses franchement anormales, toxiques, tout le personnel peut être atteint de troubles respiratoires irritatifs. Comme nous l'avons vu précédemment, des sujets antérieurement normaux, sans antécédents allergiques aucun, mais respirant des taux non irritants d'anhydride phtalique, légèrement supérieurs ou égaux à la D.M.A. présentent des crises d'asthme après plusieurs semaines de séjour continu dans cette atmosphère de travail polluée. Par la suite, ces sujets ne peuvent plus supporter sans faire de crises, la moindre trace du toxique dans l'atmosphère. Nous nous trouvons alors devant une véritable incapacité professionnelle.

Ces sujets sont donc spécifiquement sensibilisés à l'anhydride phtalique au sens clinique du terme et au sens immunologique comme le prouve le TTL positif.

C'est surtout dans les petites entreprises où l'on manipule ce produit si réactif avec des méthodes souvent extrêmement simples, qu'on est amené à rencontrer la plus forte proportion de troubles graves, dont l'asthme.

Aussi monsieur G....J.... dans notre observation, 'avait jamais présenté de crises d'asthme avant de travailler comme cuiseur en vernis. Puis sensibilisé par un contact prolongé et répété, la moindre trace d'anhydride phtalique provoquait par la suite une crise d'asthme.

Et Madame S....H.... soudeuse-câbleuse, avait vu ses crises d'asthme peu fréquentes avant son exposition à l'anhydride phtalique, se répéter de façon subintrante, et ce dès son arrivée sur les lieux de son travail.

La réelle fréquence de ces accidents respiratoires n'est pas toujours assez évidente en raison de la rotation parfois très rapide du personnel. D'autre part, si l'on envisage le coût de la prévention à l'échelle industrielle, elle n'est abordable que si l'on s'y attache d'emblée; mais devient quasi inaccessible dans le cas où la population au travail a déjà été sensibilisée.

Diverses mesures de sécurité sont prévues par la législation. Selon la fiche toxicologique de l'Institut National de Sécurité (juillet 1967) la réglementation prévoit outre les mesures concernant le transport, l'incendie et le stockage de l'anhydride phtalique, des mesures concernant la manipulation du toxique :

1 - Sur le plan technique :

Le personnel doit être informé des risques que peuvent présenter certaines manipulations,

- l'utilisation du produit en circuit fermé est recommandée aussi souvent que possible,

- l'aspiration aux postes de travail des poussières et vapeurs et surtout une ventilation efficace des locaux doit absolument être prévue.

- le port de vêtements de protection (lunettes, masques, gants à manchettes, bottes en caoutchouc) est indiqué.

Il faut également éliminer toute souillure d'anhydride phtalique dans l'atelier, et la création de douches et fontaines là où des manipulations constantes d'anhydride phtalique ont lieu. Ces mesures en fait ne sont pas toujours respectées aussi bien à l'échelon collectif qu'à l'échelon individuel.

2 - Sur le plan médical :

Cette réglementation prévoit l'élimination des sujets allergiques, cardiaques ou pulmonaires; de telles prédispositions pouvant faciliter la survenue d'une nouvelle allergie et exposant les patients à de graves accidents.

En fait, la meilleure prévention est la surveillance rigoureuse des taux atmosphériques de l'anhydride phtalique, et si possible le travail en circuit fermé. Nous savons à ce sujet qu'aux Etats Unis l'anhydride phtalique est transporté sous forme de liquide dans des camions citernes spécialement aménagés et ce, depuis le lieu de fabrication jusqu'à son utilisation dans les cuves à réaction, ce qui évite bien des manipulations et réduit certains risques d'exposition, comparativement au stockage et à la livraison du produit sous forme de paillettes dans des sacs en papier.

La réglementation actuelle prévoit que la dose maximale admissible ou D.M.A. d'anhydride phtalique dans l'atmosphère du travail ne doit pas dépasser 2 parties par million ou 12 mg/m³. Pour Oltramare la D.M.A. ne devrait pas dépasser 8 mg/m³ puisqu'à ce taux aussi des troubles cliniques variés peuvent être observés.

D'après Harris et Shure, le taux atmosphérique dans les ateliers ne doit pas dépasser 1 mg/m³ et si l'on veut assurer une prévention efficace. Des substances peu volatiles devraient être utilisées chaque fois que cela est possible en remplacement de l'anhydride phtalique.

Sur le plan médico-légal et donc de la réparation du dommage causé, seuls les asthmes à la pénicilline et ses sels et aux bois exotiques figurent au Tableau des Maladies Professionnelles.

La même nature de l'asthme est en effet peu compatible avec un système de réparation fondé sur la présomption d'origine. Dans le cas de l'anhydride phtalique, cette présomption reposait sur trois notions :

- la survenue des crises au cours du travail, leur disparition après le travail,
- le fait qu'il s'agit d'une substance reconnue comme pouvant donner de l'asthme,
- une ventilation insuffisante et l'existence de troubles mineurs chez d'autres travailleurs du même atelier.

La réparation des allergies respiratoires devrait justifier d'une législation imposant la recherche de la preuve comme pour les accidents du travail, tout en exigeant la notion de travail habituel comme pour les Maladies Professionnelles.

En ce domaine le TTL revêt une importance capitale puisqu'il constitue la preuve objective de l'allergie à une substance déterminée surtout dans le cas de l'anhydride phtalique où les tests cutanés restent sans valeur.

Dans le cas de Monsieur G....J... ne présentant aucun antécédent allergique personnel ou familial, la survenue des crises au cours du travail et au contact des vapeurs ainsi que la disparition complète des signes après le travail fait penser à un asthme professionnel. L'étude des substances présentes dans les différents cuiseurs fit suspecter l'anhydride phtalique, substance connue pour son pouvoir sensibilisant et retrouvée dans tous les cuiseurs. La preuve de l'allergie à l'anhydride phtalique fut donnée par la positivité du TTL.

A plus forte raison dans le cas de Madame S.... H.... asthmatique connue depuis l'âge de 15 ans avec participation psychique importante, malade sensible à différents allergènes, le TTL aurait été utile en apportant la preuve d'une allergie à l'anhydride phtalique.

Cette réparation devrait en outre donner droit au reclassement professionnel, ou à défaut à une indemnisation de changement d'emploi obligatoire qui pourrait être calculée en fonction de la qualité professionnelle et de l'ancienneté comme cela est prévu en matière de silicose et d'asbestose.

Dans nos observations, les deux malades en question ont dû effectivement quitter leur emploi pour un travail offrant des conditions moins avantageuses et sans rapport avec leur qualification professionnelle.

Il s'agit bien dans le cas des asthmes à l'anhydride phtalique d'un dommage immunologique latent, dont l'existence est indiscutable mais l'appréciation fort difficile.

CONCLUSION

L'anhydride phtalique, principalement utilisé dans l'industrie des matières plastiques pour le durcissement des résines époxydiques et contenu également dans les peintures glycérophtaliques, est un composé chimique provoquant des contacts professionnels relativement fréquents par voie aérienne.

Au cours de cette étude de l'asthme à l'anhydride phtalique, nous avons tenté de montrer l'action pathogène respiratoire de ce produit, en particulier son action sensibilisante, directement liée à sa grande aptitude de fixation sur les protéines, transformant ce corps de faible poids moléculaire en un haptène très réactif.

En dehors des toux spasmodiques, des rhinites allergiques et des bronchites observées chez la majorité des ouvriers en cas d'exposition à un taux excessif, supérieur à la dose Maxima Admissible (fixée encore à 12 mg/m³, soit 2 p./million), l'apparition d'un asthme typique a été démontrée et reste toujours à redouter. Quelles que soient les manifestations observées, l'élément le plus caractéristique est représenté par la survenue ou l'aggravation des crises chaque fois que le sujet est en contact avec l'anhydride phtalique, même à l'état de traces dans l'atmosphère et l'atténuation ou la guérison complète en dehors de tout contact.

Sur le plan clinique, un mécanisme immunologique de sensibilisation paraît donc être à l'origine de ces troubles, bien que les tests cutanés soient le plus souvent ininterprétables, la désensibilisation impossible.

Nous avons vérifié l'intérêt des Epreuves Fonctionnelles Respiratoires et des Epreuves Pharmacodynamiques dans l'établissement du diagnostic de l'asthme et de son pronostic. Nous avons pu montrer l'importance du Test de Transformation Lymphoblastique (TTL), qui permet de faire la preuve de la sensibili-

sation du sujet à l'anhydride phtalique. Ce test très sensible et fidèle, utilisé aussi bien dans un but de recherche que dans un but de diagnostic pratique, ne fait courir aucun risque au malade étant donné que c'est IN VITRO qu'il interroge la cellule mémoire de l'immunité.

Même si le TTL ne peut être considéré comme une preuve absolument spécifique de l'allergie anaphylactique ou atopique dont l'asthme fait partie il constitue cependant un des arguments de diagnostic les plus importants. Le recours à un test étudiant les réactions de type I (test de libération histaminique) permettant d'établir de façon irréfutable, la spécificité en ce qui concerne le type de manifestation allergique observée, de même que les tests cutanés utilisant des molécules comportant l'antigène véritablement actif fixé sur un polypeptide, par exemple, une molécule de polylysine, permettront de recourir à des tests fidèles et sans danger dans le diagnostic de l'allergie de type I.

Il faut espérer que la pratique de plus en plus utilisée du TTL permettra au législateur d'établir un système de réparation ou de reclassement professionnel plus large dans le domaine des maladies allergiques professionnelles. Une réparation plus équitable des effets pathogènes des allergies respiratoires peut contribuer à améliorer la prévention générale dans ce domaine, d'autant qu'il ne semble pas y avoir réellement de prédisposition individuelle. L'élément primordial de cette prévention reste la surveillance rigoureuse des taux atmosphériques de l'anhydride phtalique dans les ateliers, taux ne devant pas dépasser en fait 1 mg/m³; la manipulation du produit en vase-clos chaque fois que possible, ainsi qu'une ventilation permanente des locaux.

Chez les sujets sensibilisés, l'amélioration de l'hygiène des lieux de travail, n'apporte généralement pas la guérison étant donné la difficulté d'atteindre un taux tolérable dans ces cas de sensibilisation.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - P. GERVAIS
Réactions allergiques aux substances chimiques de composition définie
1968
- 2 - PASTEUR VALLERY RADOT, R. WOLFROMM, J. CHARPIN et B.H. HARLPERN (collection
médico-chirurgicale)
Maladies allergiques
- 3 - GERVAIS P., GAULTIER M., FOURNIER E., HABIB G. et AUTRAN J.P.
L'intolérance cutanée aux résines époxydiques et à leurs durcisseurs.
Revue Française d'Allergie 1963, n° 1,7
- 4 - GERVAIS P.
L'asthme professionnel dans l'industrie des matières plastiques.
Le POUMON et le COEUR, 1966, 22, 497
- 5 - FARHI M. et MOREL (Ingénieurs chimistes) et CAVIGNEAUX (Médecin Conseil
à l'Institut National de Sécurité)
Fiche toxicologique (n°38, de juillet 1967) de l'Institut National
de Sécurité.
- 6 - P. GERVAIS
L'asthme professionnel dans l'industrie des matières plastiques
Le Poumon et le Coeur, T. XXII, n°5
- 7 - P. GERVAIS
L'asthme et les bronchites dans l'industrie des matières plastiques
Extrait de CAMIP n°23 - 1966
- 8 - S. KOCH MAN, J. CHARREIRE, DOCO et J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD
Intérêt du test de transformation lymphoblastique dans le diagnostic
de l'hypersensibilité retardée, et dans l'allergie médicamenteuse.
MEDECINE et HYGIENE, n°900, 14 janvier 1970
- 9 - J. DUCOS - P. COLOMBIES
Le test de transformation blastique des lymphocytes (TTB) en pratique
hospitalière (Travail du Laboratoire Central d'Immunologie, Hémato-
logie cytogénétique du CHU, centre de transfusion sanguine, Pro-
fesseur J. Ruffier - Hôpital Purpan - Toulouse

- 10 - B.N. HALPERN, N.T. KY, N. AMACHE, G. LAGRUE et J. HAZARD

Diagnostic de l'allergie médicamenteuse - IN VITRO, par le test de transformation blastique.

- 11 - J. DUCOS, P. COLOMBIES, E. OHAYON

Notre expérience dans le domaine du test de transformation blastique (Revue de transfusion sanguine, T. 13, fascicule II, suppl. I. 1969)

- 12 - G. BUGNON, P. LAUGIER, D. LENYS, N. MOREAU, T. BARALE

Application du test de transformation lymphoblastique dans les allergies médicamenteuses. (Bul. de la société française de dermatologie et de syphiligraphie 1968, 75, 5).

- 13 - N.T. KY, B.N. HALPERN, G. LAGRUE, G. LANGLOIS

La transformation lymphoblastique IN VITRO des lymphocytes sanguins appliquée à l'étude de l'allergie microbienne (Presse Médicale 74 1119 - 1966

- 14 - DAMON-HUBERT

L'organisation d'une consultation d'allergie professionnelle respiratoire (Thèse pour le Doctorat en Médecine 1962, Faculté de Médecine de PARIS.

- 15 - LE FAUX René

Chimie et toxicologie des matières plastiques

- 16 - P. ETIENNE FOURNIER et PIERRE GERVAIS

Toxicological study of epoxy resins
Occupational health review 1965 (volume 17 number 1)

- 17 - G. ARMELI et G.C. BOBBIO

Observazioni di patologia professionale in operai esposti ad anidride ftalica:
Revue de Médecine du travail nov. 1968, Milan

Vu le Président de Thèse

Mr. M. GAULTIER

Vu le Doyen de la Faculté
SAINT LOUIS

Pr. FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION :	1
ANHYDRIDE PHTALIQUE	
Principales propriétés physiques, chimiques, biologiques :	3
SYMPTOMATOLOGIE et CIRCONSTANCES DE SURVENUE :	6
PHYSIOPATHOLOGIE ET PROBLEMES BIOLOGIQUES	11
Intérêt du test de transformation lymphoblastique :.....	19
PROBLEMES MEDICO-SOCIAUX :.....	26
CONCLUSION :	30

